

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 45

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION PAR LA BELLADONE
ET PAR L'ATROPINE
DANS LES AFFECTIONS DIGESTIVES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean JACQUIER

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Né le 21 Août 1905 à SOUCHEZ (Pas-de-Calais)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉDICATION
PAR LA BELLADONE ET PAR L'ATROPINE
DANS LES AFFECTIONS DIGESTIVES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1^{re} 0-1931 N° 45

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION PAR LA BELLADONE
ET PAR L'ATROPINE
DANS LES AFFECTIONS DIGESTIVES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean JACQUIER

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Né le 21 Août 1905 à SOUCHEZ (Pas-de-Calais)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEUIJER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. TIEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBRON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOUT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, président ; CHALIER J., assesseur ;
DUMAS et BERNHEIM, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

Avec ma profonde affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Qu'il nous permette de lui exprimer
ici nos remerciements pour le grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant
de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE

Interne de Hôpitaux

Moniteur de Clinique Médicale à la Faculté

En remerciement de ses précieux
conseils et de la bienveillance qu'il
nous a marquée en nous donnant les
éléments de cette thèse.

A MES JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE LYON

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE SANTÉ MILITAIRE

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553603_0030

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉDICATION
PAR LA BELLADONE ET PAR L'ATROPINE
DANS LES AFFECTIONS DIGESTIVES

Introduction

La Belladone, médicament ancien, dont on admet depuis longtemps les effets sédatifs sur les spasmes douloureux du tube digestif, les actions locales classiques sur la pupille, sur les fibres musculaires lisses en général, sur l'appareil cardiovasculaire et sur le système nerveux central, voit son champ d'application étendu de jour en jour dans la thérapeutique des affections digestives. G. LION en 1911, sollicite les cliniciens à en utiliser plus largement les effets bienfaisants. De fait, la Belladone est prudemment admise dans les formulaires thérapeutiques. Son seuil de toxicité, semble-t-il, est vite atteint. Les cliniciens redoutent d'en imprégner l'organisme. En thérapeutique digestive on se contente de diriger le médicament contre le spasme exagérément douloureux et d'en utiliser les propriétés hypocriniques les plus évidentes. On reconnaît bientôt en la Belladone et son alcaloïde fondamental l'Atropine, les plus puissants agents inhibiteurs du nerf vague. Les cliniciens distinguent mieux

ces terrains particuliers où prédomine l'influence vagale, par opposition aux terrains dits sympathicotoniques selon le lumineux schéma de HESS et EPPINGER. Dès lors, il apparaît logique d'opposer le poison Atropine aux manifestations digestives de la vagotonie, comme il est de notion courante d'utiliser le médicament chaque fois qu'en pathologie digestive, le spasme ou l'hypersécrétion paraissent se manifester. Malheureusement, la pratique thérapeutique courante paraît souvent être en désaccord avec les prévisions de la théorie. Le problème de l'action d'un toxique tel que l'Atropine apporté dans l'intimité de la vie digestive n'est pas simple. Il est lié à ce qu'il est prudent de dénommer encore avec CHIRAY et PAVEL « le complexe neuro-humoro-glandulaire ». Nous nous proposons néanmoins, dans ce travail, poursuivi sous la haute et bienveillante direction de M. le Professeur P. SAVY et avec l'aide des conseils de M. le Docteur P. DELORE, d'exposer en une étude synthétique critique, les différentes acquisitions expérimentales et cliniques portant sur la thérapeutique digestive par la Belladone et l'Atropine, et de tenter de mettre en lumière les éléments susceptibles de confirmer leur indiscutable valeur.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Cette étude ne saurait se passer d'un aperçu historique préliminaire sur les utilisations générales de la Belladone.

SOLLMANN fait remonter l'introduction précise de la Belladone en thérapeutique à l'an 1504. Sans doute, vers cette époque, connaît-on déjà les titres scientifiques de cette dangereuse *Atropa* qui est un poison sûr, mais aussi ses vertus de cosmétique et de fard apprécié des belles dames, tirant des charmes nouveaux de leurs pupilles en mydriase. Il semble pourtant que la Belladone ait été connue des anciens. Citons rapidement DIOSCORIDE, GALIEN, AVICENNE, Paul d'EGIDE, MAIMONIDE très avertis sur ses propriétés toxiques. Au xvi^e siècle, on lui reconnaît des propriétés anticancéreuses antiépileptiques. On l'oppose à la folie, la rage et, déjà avec un certain bonheur, au tétanos et aux sialorrhées mercurielles.

Ch. HIMLY découvre ses propriétés mydriatiques.

RUNGE de Berlin, reconnaît dans trois solanées voisines un principe commun que VAUQUELIN n'admet pas encore. BRANDE est plus heureux en 1825 et découvre les trois alcaloïdes correspondants. MEIN en Allemagne et SIMES en Angleterre, mettent en pratique les procédés d'extraction de l'Atropine. Les recherches pharmacodynamiques commencent alors de se préciser. BOUCHARDAT et STUART COOPER, après expérimentation animale, reconnaissent les actions essentielles de l'Atropine sur l'homme. WHARTON JONES découvre les propriétés vaso-constrictives. Puis viennent les expériences immortelles de BROWN-SÉQUARD, celles de Cl. BERNARD sur la toxicité de la solanée et les observations cliniques de TROUSSEAU.

Il semblerait que la thérapeutique belladonnée la plus élargie introduite en pathologie digestive ait été en France, instituée sous l'influence de MATHIEU et GIRAULT eux-mêmes éclairés par les travaux de VON TABORA, RIEGEL, SCHICK, VON VALZAH et NISBETH et les études expérimentales publiées en 1882 par NETSCHAEW et celles de PUGLIESE et USCHAKOW. Dès lors que les notions anatomiques, physiologiques et chimiques relatives à la digestion se précisent en même temps que celles des fonctions excito-motrices et excito-sécrétoires, la Belladone et mieux le sel de son alcaloïde sont utilisés de manière plus scientifiquement clairvoyante.

Mais, quelles sont les données les plus solidement établies sur la chimie de ces alcaloïdes si spéciaux dérivés de l'*Atropa Belladonna* ou proche solanée, et dont on devine a priori la complexité moléculaire? Il importe de nous attacher maintenant à cette étude,

CHAPITRE II

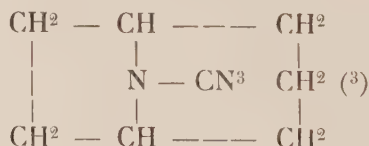
Données chimiques

L'atropine, la daturine, l'hyosciamine, l'hyoscine, la scopolamine et la duboïsine sont des alcaloïdes extraits des différentes solanées et dans la structure desquels on peut mettre en évidence une base commune: *la tropine*. Les feuilles de Belladone en contiennent un mélange complexe. On peut y rencontrer, comme l'a fait DORVAULT, un élément particulier, la belladonnine, qui aurait été rencontrée par HUBSCHMANN à côté d'une matière colorante rouge appelée *atrosine*, notamment dans les racines de la plante. On a signalé dans les feuilles l'existence d'un composé fluorescent, l'a. chrysotropique et d'une oxydase (LÉPINOIS) de propriétés peu connues. Il faut remarquer enfin que ces différents alcaloïdes sont en proportion variable selon les parties de la plante considérées, les procédés de culture, la provenance et le pays d'origine et l'âge de la plante (DORVAULT, LEFORT et GERRARD). Mais en précisant ces données chimiques d'après les méthodes

modernes d'investigation biologique, d'après les procédés de MAAL, STORM VAN LEUNWEN, CUSHNY, en considérant l'alcaloïde élément dit *hyoscyamine déviant la lumière polarisée à gauche*, on a déterminé que les feuilles de Belladone renferment un mélange d'h. levo-gyre, l'alcaloïde le plus actif sur les extrémités du pneumo-gastrique, et d'atropine, variété racémique.

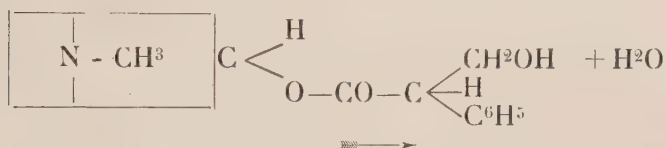
Les autres alcaloïdes totaux, tels que la daturine, la duboisine, la mandragorine, la scopolamine ont des teneurs variables en h. gauche et atropine. De tous ces alcaloïdes, et en particulier de tous ces sels d'alcaloïdes, il est capital de remarquer dès à présent que seul le sulfate neutre d'atropine est un composé toujours identique à lui-même et chimiquement fixe. Les autres alcaloïdes, comme POUCHET le fait remarquer, sont incomplètement purifiés et sont d'autant plus toxiques que leur constitution est plus complexe.

L'atropine est le chef de file d'une classe importante de composés bien étudiés par LADENBURG et qu'il a dénommés *Tropéines*. Tous ces alcaloïdes dérivent de l'hydrotropine ou tropane de formule :



composé provenant de la condensation d'un molécule de pyrrolidine (CH^2) ^4NH et d'une molécule de pipéridine unies par l'Az et deux atomes du C voisin. En remplaçant un des atomes H du groupement CH^2 (3) par un groupe OH, on crée une fonction alcoolique,

et deux isomères, dont l'un est à destinée mydriatique et constitue la *tropine*, base proprement dite, et l'autre à destinée analgésique. Si on étheréfie alors la fonction alcoolique du noyau tropine au moyen de l'acide tropique, on se trouve en présence d'un tropate de tropine ou *atropine*, identique à l'alkaloïde retiré de la Belladone et d'autres solanées, selon la formule:



L'Atropine se présente donc comme un véritable éther formé par la combinaison d'un acide alcool avec une base alcoolique. Et dans toute la série des tropéines seuls se montrent mydriatiques ceux des composés qui renferment dans le radical acide un groupement hydroxyle OH représentant une fonction alcoolique. Le groupement tropane imprime à la molécule une affinité remarquable pour la substance nerveuse. Il n'est pas inutile de faire remarquer une fois de plus la sûre valeur scientifique de ces données pharmacodynamiques toute à la gloire de la chimie des alkaloïdes. Aussi bien, pouvons-nous répéter avec ZUNZ : « La composition chimique grossière n'est rien, le groupement relatif des atomes et des fonctions est tout. »

CHAPITRE III

Données pharmacodynamiques

Depuis longtemps les physiologistes utilisent les propriétés remarquables du sulfate neutre d'atropine sur presque tous les appareils organiques ; en plus de ses effets mydiatiques anciennement connus, l'Atropine a pour propriété d'accélérer le rythme cardiaque, de diminuer la sensibilité du système nerveux central, l'excitabilité de la moelle, la sensibilité du système nerveux périphérique, de s'opposer enfin à la motricité de la plupart des organes à fibres musculaires lisses et de diminuer jusqu'à tarir la plupart des sécrétions. La notion fondamentale qui groupe la plupart de ces faits est l'influence paralysante élective que possède l'Atropine vis-à-vis du système parasympathique, que l'on sait être individualisé par les deux nerfs pneumo-gastriques. Or, tout le tube digestif, exception faite peut-être pour le pylore qui reçoit des filets sympathiques dorso-lombaires particuliers, est innervé par les filets excito-moteurs et excito-sécré-

teurs du système parasympathique, s'intriquant en plexus et en relations intimes avec les filets dérivés des chaînes sympathiques. L'excitation ou le massage du pneumo-gastrique détermine une hypersthénie stomaco-intestinale avec exagération des mouvements, grâce aux contractions des fibres lisses de l'estomac et de l'intestin grêle, une augmentation des sécrétions gastriques intestinales et hépatiques.

C'est là une notion physiologique banale. Il était plus intéressant de montrer que l'action de l'atropine est avant tout *périphérique*, et c'est après les observations fondamentales de HEIDENHAIN et LUDWIG sur la sécrétion salivaire, les expérimentations de DOYON et d'autres physiologistes, que l'on a pu localiser vigoureusement, comme l'exposent CUSHNY et SOLLMAUN, l'action inhibitrice spéciale du poison aux *éléments des jonctions adénoncurale et myonervale*.

C'est donc à juste titre que Claude BERNARD pouvait représenter lumineusement la Belladone comme « le curare des muscles lisses ».

Doit-on limiter l'action de l'atropine à ces terminaisons adéno et myonervales périphériques et ne pas lui considérer un rôle plus profond ? La pharmacodynamie nous a montré souvent qu'un médicament peut exercer des actions spécifiques différentes sur divers tissus. On sait l'action excitante particulière de l'atropine sur les cellules du cortex cérébral. Ne serait-il point juste de lui attribuer une action d'un type particulier sur les éléments nobles des noyaux d'origine des nerfs pneumo-gastriques ? Et par quel mode d'influence ? Le champ des hypothèses paraît ici encore

vaste. S'agit-il d'une instabilité particulière de la molécule au niveau de la cellule nerveuse ou de l'élément de jonction neuro-cellulaire, comme le pensent CURCI et LOEV, ou une action de fixation à la manière des colorants, comme l'imagine EHRLICH, grâce à des phénomènes d'adsorption plus ou moins labiles, ou peut-être des phénomènes électriques complexes, de concentrations ioniques modifiées selon les hypothèses de BEUTNER ?

Il n'est point possible de prendre parti. Poison général et électif du vague, l'Atropine est donc, en principe, susceptible d'en annihiler à chaque instant et à différents niveaux du tube digestif, certains effets pathologiques. La motricité normale ou exagérée du canal lisse digestif, son spasme, l'hypersécrétion sont théoriquement justiciables de cet agent thérapeutique.

Le système parasympathique et son influence tonique, régulatrice, variable, mais incessante sur la motilité et la sécrétion digestive sont équilibrés par une influence antagoniste, celle du système sympathique. Ce sont là maintenant des notions banales tirées du schéma de HESS et EPPINGER qui, si elles paraissent à les approfondir trop simplistes, n'en ont pas moins été de compréhension fructueuse. En pathologie digestive, la notion de spasmodicité n'est pas nouvelle ; on doit opposer au spasme exagérément douloureux le pouvoir tranchant et l'action sédative de la Belladone ou de son alcaloïde, véritables émanations de la Parque Atropa.

Mais la notion de déséquilibre vago-sympathique avec prédominance du vague commence à jeter un

jour nouveau sur une catégorie de troubles digestifs spéciaux que représentent les manifestations digestives de la vagotonie.

Parmi ces syndromes de déséquilibre neuro-végétatif, certains sont purs ; leur diagnostic en somme ne repose que sur l'absence d'épine irritative évidente, mais s'appuie sur les réponses précises fournies par les tests pharmacodynamiques et la recherche du réflexe oculo-cardiaque. Il est facile de reconnaître l'analogie de ces désordres avec le syndrome asthme siégeant au niveau de l'appareil broncho-pulmonaire. Le terrain vagotonique, aujourd'hui reconnu et décrit, présente en gastro-entérologie les types morbides les plus divers. C'est le psychasthénique dyspeptique ou entéritique, c'est le dyspeptique nerveux aux vertiges dits stomachaux ; ce sont les dyspepsies de type hypersthénique avec spasmes douloureux, hypersecretion acide et vomissements faciles chez des vagotoniques reconnus. Ce sont les spasmes digestifs rencontrés au cours de la *névrose d'angoisse*, qu'ils siègent à l'estomac en des formes paroxystiques ou subaiguës, à l'œsophage ou au pharynx, ou enfin en tout autre point de l'intestin.

En d'autres syndromes digestifs liés à un déséquilibre vago-sympathique, l'épine irritative qui est à la base de ces désordres apparaît plus manifeste, siégeant à distance ou non du viscère incriminé. Les deux complexes morbides les plus importants qui semblent ressortir à ces formes sont certains cas cliniques d'entérite muco-membraneuses et d'ulcères gastriques.

LOEPER a bien mis en lumière les éléments qui af-

firmement la vagotonie dans l'ulcère de la petite courbure, où se ramifient nombre des terminaisons du vague : l'exagération du réflexe oculo-cardiaque, la bradycardie, la sialorrhée, de même que les spasmes du pylore, du cardia, ou même médiogastriques et l'hypersecrétion gastrique, résultant d'une sorte de névrite du pneumo-gastrique.

A la lumière de ces données, il semble logique d'opposer à de tels désordres digestifs liés à un déséquilibre vago-sympathique en faveur du vague, la Belladone et l'Atropine, ses agents inhibiteurs par excellence.

D'où vient que l'efficacité de ces médicaments ne soit point trouvée constante dans les travaux de cliniciens avertis et d'expérimentateurs éprouvés ? C'est que le problème se montre complexe ; il s'agit de débrouiller un véritable « puzzle pharmacodynamique », comme l'exprime bien MARTINET, quand on oppose un toxique du type atropine à l'instabilité du système vagal. Cette action peut se représenter, si l'on veut, par une fonction à plusieurs facteurs variables. C'est en les mettant en évidence pour en tenir compte que nous croyons possible d'expliquer les divergences de vue, le désaccord relatif et même absolu rencontrés dans les observations des cliniciens et des expérimentateurs.

Et tout d'abord, considérons le facteur variable *dose*. S'il est d'ancienne notion que la Belladone détermine à fortes doses la paralysie proprement dite des fibres musculaires lisses, que les doses moyennes sont paralysantes, périphériques, alors que les doses réduites

sont excitantes centrales, il est plus récent de constater, avec DANIELOPOLU, CARNIOL et PETZETABIS que les faibles doses *excitent* le parasymphathique. C'est ce que l'on désigne sous le nom d'*amphotropisme*. A doses mêmes élevées, l'atropine provoquerait une phase initiale et très transitoire d'excitation du vague. HERNANDO a donc pu fort justement écrire : « C'est une question de doses qui fait transformer un poison en un médicament ; c'est encore le même élément qui peut faire d'un médicament son propre antagoniste tout en restant dans les limites des doses thérapeutiques. »

Considérons ensuite les facteurs variables, *tonus vago-symphathique* et *état fonctionnel* de l'organe à l'instant de l'action du toxique. Il est de notion théorique et sans doute un peu simpliste que les tonus du vague et du sympathique, antagonistes par définition, varient s'équilibrant à chaque instant. Le tonus du vague présente une variabilité bien connue selon l'individu considéré, le terrain dit HERNANDO, avec l'heure du jour et de la nuit, avec l'âge, avec la phase physiologique. Il varie en l'état pathologique, hyperexcitable primitivement sous une influence infectieuse ou toxique, hyperexcitable de façon secondaire par réaction contre une insuffisance nerveuse locale ou générale, comme le veut LAIGNEL-LAVASTINE.

D'autre part, de nombreuses expériences montrent l'importance de l'*état fonctionnel* de l'organe sur lequel on fait agir l'atropine. Sur les muscles lisses, l'action inhibitrice du poison est d'autant plus sensible que l'état de spasme est plus important. MEURIOT,

dans sa *Thèse de Paris*, en 1868, montre bien que la Belladone présente son action paralysante maximum surtout si on vient à la faire agir sur des éléments musculaires surmenés au préalable par des contractions exagérées, et en état de contracture.

Enfin, la conception heureuse d'états vago-toniques et d'états sympathico-toniques envisagée dans le domaine des états digestifs, se montre en réalité trop schématique. On peut observer des variations dans le même sens des tonus vague et sympathique. On dit qu'il y a amphotonie. Il est plus fréquent d'observer des variations en sens contraire portant sur l'un et l'autre de ces systèmes, et l'on voit ainsi s'intriquer, au niveau d'un même organe, des syndromes mixtes, parfois même se succédant. Ce sont ces notions de variabilité de tonus selon le viscère considéré que l'on peut englober sous le terme arbitraire de *dystonies*. MOUTIER a donc pu préconiser à ce sujet l'association des deux agents atropine et esérine tous les deux amphotropes à doses judicieusement choisies.

Ces notions générales étant données, nous allons maintenant être plus éclairés pour interpréter les faits expérimentaux et cliniques recueillis dans cette étude. Quelle est l'action de l'Atropine (puisque c'est là l'agent le plus scientifiquement maniable) sur les divers organes et aux différents étages de l'appareil digestif ? Tels sont les problèmes qu'il nous faut maintenant résoudre.

CHAPITRE IV

Action de la Belladonne et de l'atropine sur la sécrétion salivaire

Depuis les mémorables expériences de HEIDENHAIN et LUDWIG, il est de notion physiologique courante que le système nerveux exerce une action sur les cellules sécrétantes des glandes salivaires. Cette sécrétion se fait normalement sous deux influences nerveuses différentes : celle de la corde du tympan et celle de la chaîne cervicale sympathique.

L'atropine porte son action paralysante sur un point particulier de l'appareil sécréteur périphérique dont il est facile de déterminer la localisation rigoureuse d'après les explications précises de CUSHNY et de SOLL-MANN, par exemple. La stimulation électrique explorant le trajet de la corde du tympan, on peut déterminer que l'influence paralysante ne porte pas au niveau de l'articulation des neurones de la corde avec ceux des ganglions nerveux intra-glandaires. Il ne s'agit pas non plus d'une action inhibitrice portée sur l'élé-

ment noble glandulaire, car la stimulation du sympathique reste encore efficace.

L'atropine semble donc agir électivement sur les points de jonction adéno-neurale des fibres excito-sécrétoires de la corde du tympan, et celles-là seules. On peut remarquer, en effet, que les fibres sécrétoires sympathiques ne sont pas influencées. Il en est de même pour les fibres vaso-dilatatoires de la corde, ainsi que l'a montré HEIDENHAIN.

Remarquons enfin avec ZUNZ que les faibles doses d'atropine sont susceptibles d'exciter les nerfs sécréteurs du système parasympathique, car si on instille de l'atropine dans le cul-de-sac conjonctival du Chat, on provoque un flux de salive épaisse et visqueuse.

L'action antisialagogue de la belladone ou de l'atropine est d'observation courante dans tous les cas où il est prescrit de la belladone par voie buccale ou rectale, même sans qu'il soit nécessaire de dépasser les doses thérapeutiques très moyennes. Cette sécheresse de la bouche, la raucité de la voix qui l'accompagne avec la soif, la dysphagie et la dysasthrie, sont des phénomènes subjectifs désagréables qu'il est bon de savoir prévoir, mais aussi de négliger quand la thérapeutique l'impose.

L'action inhibitrice de la Belladone sur l'appareil salivaire a fait anciennement préconiser l'emploi du médicament dans les salivations mercurielles (EPPENBECH). Il est plus indiqué de formuler des petites doses d'atropine, depuis qu'EWING montre, en 1911, que $1/2$ à 1 milligr. de sulfate d'atropine suffisent à provoquer une diminution très marquée de la sécré-

tion salivaire dans les cas de ptyalisme toxique. C'est surtout dans les sialorrhées nerveuses que l'atropine prescrit en usage interne, ou en gargarismes avec une décoction de feuilles de belladone (ARNOZAN) donne des résultats excellents et rapides.

CHAPITRE V

1. — Action de l'atropine sur l'estomac

Après les travaux de MATHIEU et GIRAULT en France, de multiples expérimentations sont faites dans le but de préciser la valeur de la médication. Nous allons en constater la diversité. Mais pour en simplifier l'exposition, nous grouperons dans chacun des paragraphes qui suivront, les faits de valeur positive, avant les résultats douteux ou négatifs.

1° **Secrétion**

LINOSSIER, SANETZKI, PUGLIESE et surtout PAWLOW, SCHIFF et RIEGEL observent parmi les premiers l'action hypocrinique de l'atropine sur la sécrétion gastrique. KEETON, LUCKHARDT et KOCH observent également chez le chien muni d'un estomac de Pawlow une diminution du suc acide et de la pepsine.

La méthode d'analyses fractionnées du suc gastrique par le moyen de la sonde d'Einhorn inaugurée par REHFUSS et ses élèves, a permis d'étudier en clinique l'action de l'atropine sur la sécrétion gastrique de manière plus précise. Ils ont observé une diminution de la sécrétion acide et psychique.

En clinique encore, la diminution de la sécrétion gastrique est obtenue par HUCHARD, ROBIN, PLESIOIANU, FERRARINI, FORLANINI qui notent les bons résultats de la Belladone en thérapeutique gastrique. Pour MATHIEU et ses élèves, pour G. LION, l'atropine est un des meilleurs agents de réduction de la sécrétion acide gastrique. LOCKWOOD et CHAMBERLIN obtiennent des résultats satisfaisants dans 18 sur 25 cas de gastrites hyperpeptiques.

HERNANDO constate que l'Atropine administrée par ingestion au début d'un repas d'épreuve fait baisser le taux en HCL dans la presque totalité des cas d'expérience et le taux en pepsine dans la moitié des cas. Par voie intra-veineuse, il note que l'atropine crée au début de son action, une stimulation paradoxale du vague, comme l'a d'ailleurs vu PETZETAKIS. EHRMANN note le fait en expérimentant chez le chien. Pour MITROVITCH, l'atropine modifie la sécrétion gastrique le plus souvent, diminue le teneur en acide et en pepsine.

Quelles sont les modifications relatives des taux en HCL et des teneurs en pepsine?

La diminution porte surtout sur l'HCL libre, écrit SOUPAULT. Pour SOLLMANN, les doses d'atropine plus faibles que 0,0125 milligrammes par kilogramme en injec-

tion intra-musculaire chez le chien inhibant complètement la sécrétion, diminuent le volume de la sécrétion et l'activité pepsique. La concentration en acide n'est modifiée que lorsque ce volume a diminué de 50 à 80 %.

Il faut donc admettre que la Belladone et l'atropine diminuent l'hypersécrétion gastrique et l'hyperchlorhydrie. Par quel mécanisme? Les hypothèses sont variées. Les auteurs ont diversement incriminé une action spéciale de l'atropine sur les terminaisons glandulaires du X, peut-être un mécanisme d'action directe sur les plexus d'Auerbach et Meissner, une action locale enfin.

Chez les animaux *vagotomisés*, en effet, l'ingestion d'histamine ou d'un corps gastrinique continue à produire des effets sécrétoires nouveaux.

Par contre, chez des animaux ayant absorbé de l'atropine, l'action sécrétoire est diminuée. Cette action locale est reconnue à nouveau par IZOD, BENNETT et DODDS avec un estomac lavé avec une solution d'atropine. ARLOING, CADE, BOCCA, HERNANDO et DODDS sont partisans de ce mode d'action, et il faut reconnaître qu'en effet, l'atropine manifeste mieux ses effets calmants en ingestion qu'en injection. Tout se passe comme si l'atropine avait une action sédative sur les terminaisons sensibles de l'estomac. Notons cependant que l'atropine n'entrave pas la sécrétion provoquée par la secrétine gastrique soit par l'histamine injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. L'antagonisme de l'atropine et de l'histamine apparaît donc assez complexe.

Mais voici des expérimentations et observations cliniques en désaccord avec les précédents.

BOUVERET et DEVIC n'ont enregistré aucune observation où le syndrome de Reichmann ait été amélioré. Il est vrai qu'ils ont utilisé la voie hypodermique, selon la critique de PLESOIANU. POUR BASLEDO et CROHN l'atropine accroîtrait la sécrétion gastrique ; les doses toxiques seules seraient hypocriniques, et cela de façon inconstante.

SCHAEFER, HAYEM, WINTER n'observent qu'exceptionnellement de l'amélioration du chimisme après l'atropine dans les cas d'hypersécrétion.

ARLOING, CADE, BOCCA expérimentant chez le chien, constatent des résultats variables : au seuil de l'intoxication, le taux en HCL libre et l'acidité totale diminuent ; l'effet en est plus sensible par ingestion. Mais ils notent surtout que ces résultats ne sont pas superposables à ceux de la clinique.

CADE dans la thèse de son élève FOURNÈS note les effets *variables* de l'atropine sur la sécrétion gastrique. L'action heureuse et importante de l'atropine tiendrait davantage à un effet neuro-musculaire qu'à une action hypocrinique.

C'est aussi l'opinion de CERF dans une conclusion générale de sa thèse où il rapporte l'action des injections sous-cutanées d'atropine chez 15 malades atteints de syndrome d'hypersthénie gastrique. Il note l'inégalité des résultats et tente de l'expliquer d'abord en envisageant la complexité même des mécanismes sécrétoires gastriques, et « par le dualisme d'influence nerveux vago-sympathique sur ces sécrétions ».

Nous avons relevé quelques observations de malades étudiés par M. le Professeur Savy et de M. le Docteur DELORE et chez lesquels l'étude du chimisme gastrique après l'action de la Belladone a donné les résultats suivants :

T... Il s'agit d'un dyspeptique ulcéreux auquel on fait absorber chaque jour entre les deux analyses du chimisme gastrique 1 mmg. de sulfate d'atropine. On obtient les chiffres suivants :

	le 8 janvier 1930	le 18 janvier 1930
HCl libre	1,90	1,80
Ac. libre et combiné..	2,35	2,35
Ac. totale	2,95	2,85

Les dix jours suivants, on remplace l'atropine par l'extrait de belladone à la dose quotidienne de 3 centigrammes. Le 28 janvier 1930 le chimisme est devenu :

HCl libre.....	1,65
Ac. libre et combiné.....	2,11
Ac. totale	2,55

G... Il s'agit d'un cas de pyloroduodénite auquel on donne 2 centigrammes d'extrait de belladone par jour, du 21 février au 3 mars 1930. On obtient :

	le 21 février 1930	le 3 mars 1930
HCl libre	1,25	1,25
Ac. libre et combiné..	1,60	1,57
Ac. totale	2,20	2,20

D... Le malade qui est traité est atteint d'un ulcère duodénal, dont le diagnostic est d'ailleurs confirmé opératoirement plus tard.

Il reçoit *trois* centigrammes d'extrait de belladone pendant cinq jours. Les résultats sont les suivants :

	le 12 mars 1930	le 17 mars 1930
HCl libre	1,80	1,46
Ac. libre et combiné..	2,20	1,70
Ac. totale	2,90	2,20

Il résulte donc de ces analyses que l'action sécrétoire reste inconstante, mais qu'on peut l'obtenir avec une dose d'au moins trois centigrammes d'extrait de Belladone par jour.

Enfin, il y a lieu de considérer encore avec LOEPER et MARCHAL l'action leucopédétique de l'Atropine. Le vague étant pour ces auteurs *inhibiteur* de la leucopédèse gastrique ; l'action du médicament en résulte. Cette action leucopédétique favoriserait par conséquent la cicatrisation des ulcus de la petite courbure. Il n'est pas dénué d'intérêt de signaler cette propriété particulière de l'Atropine.

En résumé, il semble résulter de ces premiers résultats, que l'on peut admettre une action hypocrinique de la Belladone et de l'Atropine sur la sécrétion gastrique. Cette action est inconstante et variable d'intensité. Elle dépend bien de la *dose* de toxique administré, du mode d'introduction, de l'état fonctionnel gastrique antérieur. Il paraît préférable d'utiliser la voie buccale, car une action locale de l'agent thérapeutique est possible. Mais surtout cette action hypersécrétoire, de l'avis de la plupart des auteurs, n'a pas l'intérêt clinique de l'action sur la mobilité et le spasme gastrique que nous allons maintenant considérer.

2^o Motricité

Bien que le X contienne à la fois des fibres excitatrices et des filets inhibiteurs de la motricité gastrique comme MORAT l'a montré, il est avant tout excitomoteur et régulateur de cette motricité (E. WEBER, BRAAM, HOUKGUST, ENGELMANN). L'atropine dissocierait ces deux ordres de fibres en paralysant électivement les fibres motrices (BATELLI).

Les manifestations motrices de l'estomac ont été enregistrées par ENRIQUEZ et DURAND. Ils ont observé une sédation du péristaltisme et *particulièrement* dans les cas d'hypersthénie gastrique, d'exagération du péristaltisme, puis troubles de la circulation pylorique, cardiospasme et hypersialorrhée.

Cette action sédative a été vérifiée expérimentalement sur des spasmes gastriques provoqués par des toxiques (pelocarpine et miscarine) (BATELLI, CARVALLO).

MELTZER et AUER constatent que l'Atropine n'a que peu d'action inhibitrice sur les mouvements normaux, mais au contraire, fait céder certains *spasmes* pyloriques.

WERTHEIMER et BOULET, étudiant les mouvements de l'estomac chez le chien curarisé, à l'aide de la méthode des ballons conjugués de Morat, remarquent que même pour des doses très élevées d'Atropine [7 centigrammes par kilog] il y a exagération des mouvements.

Enfin, DANIELOPOULU et CARNIOL par la méthode d'enregistrement de Marey, montrent que de très petites doses d'Atropine en injections i-v. ($1/20$ à $1/4$ de mmgr.) exagèrent nettement les contractions gastriques. Des doses plus importantes [$1/4$ à $1/2$ de mmgr.] produisent une inhibition. Dans le premier cas le pouls se ralentit alors qu'il s'accélère avec $1/2$ mmgr.

Ces deux auteurs en déduisent que l'Atropine et la Belladone doivent être administrés à doses moyennes ou fortes pour éviter d'obtenir un résultat nul ou inversé dans le traitement des spasmes intestinaux ou gastriques.

Ces notions font donc ressortir l'influence de la dose et du facteur local variable, c'est-à-dire le tonus de chacun des deux systèmes nerveux antagonistes. Il en résulte que pratiquement il est inutile et peut-être nuisible de ne point prescrire de doses relativement fortes, lorsqu'il s'agit de lever un spasme gastrique.

II. — L'atropine et la belladone en thérapeutique gastrique

La Belladone et l'Atropine se trouvent théoriquement indiqués dans tous les cas d'exagération de la sécrétion et de la motricité gastrique.

C'est en effet dans les cas de *gastrospasmes*, de pe-

tits estomacs hypersthéniques, de crampes pyloriques, de douleurs gastriques tardives (à rattacher aux spasmes et non à une hyperesthésie par excès d'acide comme l'admettait la vieille école) que la médication donne les meilleurs résultats.

Ce sont surtout les déséquilibres vago-sympathiques des ulcus gastriques, et parmi eux les ulcus juxta-pyloriques et de la petite courbure qui paraissent justiciables au plus haut point de ces agents thérapeutiques ; surtout quand les spasmes pyloriques et cardiaques s'exagèrent, devenant d'autant plus sensibles à la médication. Les propriétés fondamentales du pneumogastrique, c'est-à-dire la motricité, la sécrétion, la leucopédèse étant déviées, l'Atropine réalise ainsi une section physiologique dont il est logique d'attendre les effets bienfaisants

L'expérience clinique de nos Maîtres nous a bien montré qu'il est moins profitable de conserver l'Atropine et la Belladone dans la thérapeutique courante de certaines *gastrites hyperpeptiques* d'étiologies variées. Les régimes hygiéno-diététiques judicieux, joints aux médications bromurées et alcalino-terreuses ont ici des résultats plus constants et plus manifestes.

Comment concevoir l'institution de la thérapeutique, puisque nous avons vu la notion de dose présenter une si grande importance?

Quelques auteurs ont observé l'action favorable des *doses fortes*.

TABORA administre l'Atropine à la dose de 3 à 4 milligrammes jusqu'aux premières manifestations d'intoxication.

MATHIEU par voie sous-cutanée a recours aux doses pré-toxiques, les seules valables, dans les formes ulcéreuses particulièrement graves : trois injections de $1/4$ de mmgr. le premier jour, trois de $1/2$ mmgr. le deuxième jour.

ROBIN emploie la teinture de belladone et formule : X gouttes trois fois par jour; augmenter de VI gouttes par jour jusqu'à LX gouttes, pour redescendre en diminuant de III à VI gouttes par jour. Recommencer la série 3 ou 4 fois. Il utilise de manière analogue la forme sèche : poudre, extrait de feuilles de Belladone.

CERF va jusqu'à 2 milligrammes et demi de sulfate d'Atropine en injections s-c. MOORE et MILROE insistent également sur la nécessité des doses élevées.

GUBLER pousse les doses jusqu'à l'apparition de phénomènes mydriatiques.

Dans les cas d'ulcus gastrique, GUTMANN recommande de conduire la thérapeutique de la manière suivante : prendre progressivement une heure avant les deux principaux repas de VI à XXX gouttes de teinture ; commencer par VI gouttes, augmenter d'une goutte jusqu'à XV gouttes ; puis d'une goutte par jour à partir de cette dose ; s'arrêter avant la dose maxima si les douleurs sont calmées et y demeurer ; augmenter à nouveau si les douleurs semblent reprendre ; ne pas cesser le traitement si les douleurs cessent ; enfin, prouver la stabilité de l'amélioration par une diminution progressive.

MM. le Professeur SAVY et le Docteur DELORE conseillent également, dans le traitement des troubles digestifs hypersthéniques, de commencer par des injec-

tions de $1/4$ de milligramme d'Atropine le premier jour ; on augmente la dose de $1/4$ de mmgr. par jour ; au bout de huit jours on diminue de $1/4$ de mmgr. par jour, à partir de la dose maxima de 2 mmgr.

On le voit, rares sont les cliniciens qui, en thérapeutique gastrique, ont préconisé les doses optima de Belladone et d'Atropine. Et cependant le choix judicieux de la dose nous paraît maintenant fondamental ; les succès en sont la preuve, et même des résultats contraires nous montrent que l'usage des faibles doses risque d'être nuisible. Au delà des doses thérapeutiques moyennes et couramment utilisées de XXX gouttes de teinture de Belladone, de deux centigrammes d'extrait ou de un milligramme de sulfate d'Atropine pro die, il existe une échelle posologique où l'on ne risque pas encore d'approcher les doses vraiment toxiques. Les phénomènes d'ailleurs dont nous avons signalé les désagréables inconvénients au niveau de l'appareil laryngo-pharyngo-buccal, et en particulier, la sécheresse de la bouche, doivent à peine être qualifiés de toxiques. Les pharmacologistes les considèrent comme des phénomènes physiologiques liés à l'affinité spéciale des premières molécules d'Atropine pour l'appareil salivaire.

Il ne faut donc leur attacher qu'une importance relative, et au besoin, les faire accepter au sujet.

On peut donc espérer de cette thérapeutique bien conduite, une action relativement sédative sur toutes les douleurs tardives liées aux spasmes de l'estomac et sur toute manifestation gastrique de l'hypervago-

tonie. On doit s'attendre davantage à une action sur la motilité qu'aux effets inhibiteurs sur la sécrétion.

L'Atropine apparaît donc comme un excellent agent thérapeutique à utiliser contre les ulcus gastriques. Encore ne faut-il pas omettre d'affirmer qu'il convient de l'associer aux autres facteurs thérapeutiques essentiels de la médication des ulcères, c'est-à-dire le repos éminemment sédatif par lui-même, le régime, le bismuth (MOUTIER et PORCHER).

Il existe une autre catégorie de spasmes que l'Atropine améliore : ceux qui sont liés à la *cholécystite chronique* lithiasique ou non. La Belladone agit avec bénéfice sur la vésicule, le pylore et sur les spasmes cœco-coliques qui se produisent fréquemment en pareils cas.

En thérapeutique pédiatrique, la Belladone a été recommandée par HUTINEL contre le *pylorospasme des nourrissons* non justiciables de l'intervention opératoire (BARD). Signalons, en effet, que les enfants supportent fort bien la médication.

L'*aérophagie* représente encore une des meilleures indications, puisqu'il s'agit là de spasme gastrique avec hypersécrétion salivaire. Il est vrai que la médication ne peut être maintenue longtemps. Dans un ordre d'idées moins thérapeutiques, CERF se montre vivement partisan d'utiliser l'Atropine comme médicament « pierre de touche » des contractions spasmodiques passagères du pylore, des sténoses incomplètes et de l'estomac biloculaire, vis-à-vis des spasmes liés à des lésions organiques. Et, en effet, l'essai de l'Atropine sur des estomacs pseudo-biloculaires a donné des

résultats probants à BECLÈRE, ENRIQUEZ et DURAND, STIERLIN et HERTZ, KLOSE, JONAS. Pour BECLÈRE, l'usage de 1 milligramme d'Atropine suffit à faire disparaître l'encoche de biloculation.

Il convient, néanmoins, de se montrer moins affirmatif sur la valeur de cette épreuve, et, si elle doit être tentée, le procédé ne doit pas être tenu pour infailible, car il est des cas où le spasme peut résister (BARJON, F. RAMOND). Ce sont des cas d'hypervagotonie irréductibles.

Que dire enfin de certains déséquilibres neuro-végétatif avec retentissement gastrique? L'action de l'Atropine dans ces manifestations d'hypertonie du vague générale et passagère apparaît bienfaisante. Les *vomissements* liés au *mal de mer* ou à toute autre influence vagale, au vertige d'estomac de certains prédisposés (PIÉCHAUD et LACOUTURE), certains spasmes gastriques de la *névrose d'angoisse* sont justiciables au plus haut point de la médication belladonnée.

CHAPITRE VI

I. — Action de l'atropine sur l'intestin

Alors qu'il existait un accord relatif entre expérimentateurs et cliniciens, au sujet de l'action de l'Atropine sur l'estomac, on aboutit ici aux résultats les plus contradictoires.

1° **Sécrétion**

Alors que ARNOZAN, MAILLET ne manifestent aucune opinion, IDE, ZUNZ déclarent que l'Atropine diminue la sécrétion entéritique. LECLERC prétend qu'au contraire, la sécrétion du gros intestin est accrue.

2° **Motricité**

L'influence de l'Atropine se manifeste tantôt sédative, tantôt excitatrice, selon la dose administrée. Très

visiblement les résultats varient aussi avec l'état tonique des tuniques musculaires intestinales.

Avec de très *faibles* doses, le péristaltisme de l'intestin ne semble pas altéré ; cependant HENDERSON note déjà une chute de tonus et des mouvements diminués d'intensité. Pour CUSHNY, l'injection préliminaire d'Atropine inhibe ou diminue les coliques obtenues par des purgatifs ou des toxiques de type muscaine ou pilocarpine. MAGNUS le montre également sur des anses intestinales contracturées par la pilocarpine, tandis que les mouvements pendulaires normaux subsistent sans modification. Donc, de faibles doses suffisent à juguler certains mouvements violemment anormaux de l'intestin.

Lorsqu'on utilise des doses *moyennes*, il semble que certains auteurs s'accordent à constater la paralysie et l'affaiblissement des mouvements.

Sur l'intestin isolé, on constate un ralentissement des mouvements péristaltiques, et même une disparition complète de ces mouvements (RICHEL).

R. GLÉNARD remarque les mêmes phénomènes sur l'intestin considéré en circulation artificielle.

BLAMONTIER confirme le fait pour les mouvements antipéristaltiques.

Les fortes doses données à l'animal, comme le remarquent WERTHEIMER et BOULET par le moyen de la méthode de MAGNUS, provoquent un renforcement des mouvements.

Chez l'homme, à doses toxiques, l'Atropine provoque des diarrhées intenses parfois ; MANQUAT prouve qu'il ne s'agit pas d'une augmentation des sécrétions,

mais d'une exagération de la motilité. C'est là, vraisemblablement, le mécanisme purgatif que l'on observe en cas d'empoisonnement par le toxique. Cependant POUCHET mentionne des coliques et de la diarrhée avec de petites doses, et DANIELOPOLU observe également la phase stimulatrice aux petites doses et conclut à la variabilité des résultats. C'est, en résumé, ce qu'il nous paraît logique de penser.

II. — L'atropine et la belladone en thérapeutique intestinale

L'emploi de la Belladone a été classiquement préconisé par TROUSSEAU avec l'autorité et le talent persuasif qu'il sait montrer. Il a rapproché les vertus bienfaisantes de la pilule de Belladone de celles que présentait l'usage des cigarettes de tabac, fort en honneur auprès des dames de la cour de Napoléon III, « la constipation régnant sous la majesté des crinolines ».

Cette action favorable aux spasmes coliques n'a d'ailleurs cessé d'être vantée par J. C. ROUX et MATHIEU. Et en fait, depuis l'enseignement de ces grands classiques, l'usage des pilules belladonnées est rituellement admis par nombre de cliniciens pour les formes de constipation dite spasmodique quelle qu'en soit la cause, mais surtout dans *l'entéocolite muco-membraneuse vraie*.

GOIFFON et MAILLET ont préconisé les avantages de cette médication par l'Atropine permettant de rompre certains spasmes coliques. Ils utilisent avec avantage le charbon, adsorbant des doses minimales d'Atropine, en application directe par la voie rectale. On peut, en effet, tenter aussi la médication dans le traitement de spasme colique si fréquemment occlusif d'après LEJARS, siégeant avec prédilection au niveau de la troisième portion du duodénum (OCHSNER) au au colon transverse (anneau de CANNON-BOEHM).

En réalité, l'utilisation de cette seule médication semble avoir perdu de son intérêt et nous paraît conduire à peu de bénéfices réels. L'action de la Belladone sur l'intestin est, nous l'avons vu, assez capricieuse. La notion de dystonie demeure toujours et ne doit pas être perdue de vue. Il faut bien dire avec PROU que cette seule médication « ne mérite pas la vogue dont elle a joui, surtout comme laxatif ». On peut cependant accorder plus d'attention à l'utilisation de ce médicament associé avec un laxatif doux, l'huile de paraffine par exemple, dans les phases douloureuses de l'*entérocolite muco-membraneuse*. L'effet n'y manque point à cette condition, d'être satisfaisant.

La Belladone se montre très indiquée dans les spasmes liés à des déséquilibres neuro-végétatifs confirmés groupés selon des appellations variées : dystonie neuro-végétative, spasmes digestifs des anxieux (GRASSET, GUILLAUME). HECKEL a pu dire à ce sujet que la Belladone « fait merveille à titre d'antispasmodique et de sédatif vago-sympathique ».

Certains cliniciens ont préconisé la Belladone dans toutes les coliques, jusqu'à la préférer aux opiacés. Cet enthousiasme est manifestement excessif. SOLL-MANN a prouvé que dans les coliques il entraînait un élément d'irritation, musculaire plus que parasympathique, et l'inefficacité de la Belladone s'explique facilement. Il importe de traiter avant tout l'élément inflammatoire. Cependant, il est un genre de colique toxique — *la colique de plomb* — à spasmes exagérés, où les effets bienfaisants de la médication résultent de nos données théoriques, et sont unanimement admis. La Belladone agit d'autant mieux, en effet, que le spasme est plus intense. On la prescrira donc à *fortes* doses, et de préférence aux opiacés exagérant la constipation des malades.

Contre les *colites acides des tuberculeux pulmonaires* et « leur désastreuse influence sur les foyers pulmonaires », COURCOUX et GODEL recommandent de tenter de rompre « le cercle vicieux », et de lutter contre les spasmes et l'hypersécrétion intestinale par la Belladone mais surtout l'injection d'Atropine.

Notons l'utilisation accessoire de cette médication dans les accidents aigus liés aux occlusions par diverticulites du sigmoïde, en attendant l'intervention (BENSAUDE et HILLEMAND).

C'est encore un adjuvant à la thérapeutique de certains *spasmes douloureux du colon* chez l'enfant. Les *spasmes de l'anus* enfin, surtout liés à une fissure, sont justiciables de suppositoires ou de pommades belladonnées.

Ces notions de thérapeutique clinique précisent da-

vantage que ne le fait l'expérimentation, les indications de la médication par la Belladone et l'Atropine. Tous les spasmes n'en sont pas justiciables ; les spasmes exagérés d'ordre toxique, comme ceux qui sont liés à un état de déséquilibre neuro-végétatif seront traités par la Belladone ou l'Atropine ; les spasmes aigus, avec appoint inflammatoire seront plus favorablement influencés par les opiacés.

La médication peut être instituée de diverses manières : soit sous forme de *pilules de Trousseau* à la dose de deux à quatre par jour, soit par la voie rectale (lavement, suppositoire, application de charbon atropiné), soit par la voie sous-cutanée (1/2 milligramme d'Atropine, 2 à 4 fois par jour), soit en association avec un laxatif, soit en association avec l'érésine dans les dystonies des émotifs et des *anxieux* (MOUTIER).

CHAPITRE VII

Action de l'atropine sur l'œsophage

L'action de l'Atropine sur les *spasmes de l'œsophage* est admise en général, bien que les résultats de l'expérimentation soient assez variables et décevants. CUSHNY est affirmatif sur l'action paralytique de l'Atropine sur les nerfs excito-moteurs de l'organe ; ainsi s'explique, d'après cet auteur, le symptôme dysphagie observé dans l'intoxication par la Belladone. GROSSMAN par l'injection de 1 centimètre cube de la solution d'Atropine à 1/1.000 lève un spasme du cardia. GUNS observe à la radioscopie que l'injection sous-cutanée de 1 milligramme d'Atropine prolonge en triplant la durée de la traversée œsophagienne et constate une paradoxale augmentation du spasme cardiaque.

L'action de l'Atropine doit donc être considérée comme possible bien qu'inconstante. A ce titre, le médicament est à maintenir dans l'arsenal des thérapeutiques à l'usage des spasmes de l'œsophage.

CHAPITRE VIII

Action de la belladone et l'atropine sur l'appareil Hépato biliaire

L'action de l'Atropine sur le foie a été étudiée par divers auteurs, parmi lesquels il faut citer DOYON, A. MOREL, KAREFF. Les injections intra-veineuses de fortes doses provoquent des troubles profonds de la fonction hépatique. On obtient une baisse de la coagulabilité du sang et une hypotension. Certains ont voulu considérer le premier de ces effets comme une contrindication relative à la médication des ulcus par l'Atropine.

Notons que l'action antitoxique du foie relative à cet alcaloïde est des plus certaines. LAUTENBACH a montré que l'hyosciamine voit ses propriétés très diminuées par l'extrait de pulpe de foie. E. BUYS l'a également montré avec le suc du foie de la grenouille. Les pharmacologistes prouvent qu'il s'agit là d'une action d'enzyme scindant la molécule en tropine et acide

tropique, comme le fait se produit pour la nicotine (DIXON et LEE). Il faut noter que grâce à ce pouvoir antitoxique du foie certains rongeurs présentent même après l'ingestion de doses massives de feuilles de Belladone, une tolérance particulièrement grande. Cette tolérance est d'ailleurs congénitale pour un animal de la même espèce; car ces mêmes rongeurs peuvent être sensibles à la jusquiame.

En ce qui concerne la *fonction glycogénique*, les résultats sont plus douteux. Elle ne serait pas influencée pour McGUIGAN, alors que CUSHNY fait remarquer que certaines hyperglycémies sont diminuées par l'Atropine.

De toutes les recherches qui ont été poursuivies au sujet de la *sécrétion biliaire*, il apparaît qu'elle reste inchangée sous l'influence de l'Atropine (IDE). L'*excrétion* est seule nettement modifiée au gré de la motilité vésiculaire et canaliculaire de l'appareil excréteur.

Si on paralyse le pneumogastrique par l'Atropine, on provoque une chute du tonus de la vésicule, une inhibition du péristaltisme duodénal avec dilatation de la deuxième partie, une inhibition de l'écoulement biliaire par fermeture et non par spasme du sphincter de la papille.

Sur une vésicule biliaire considérée sur animal vivant, DOYON, BAINBRIGE et DALE, LABORDE, obtiennent un relâchement par injection intra-veineuse d'Atropine. F. ICHIYAMA observe que l'Atropine a une action complexe; à petites doses, elle inhiberait les mouvements vésiculaires spontanés, si on les répète

seulement ; avec de fortes doses, il y aurait inhibition rapide. Des doses modérées provoqueraient le relâchement, mais il y a au début de l'action une contraction brève. Ces doses suffisent à diminuer et à arrêter l'excrétion biliaire. H. IWANAGA fait les observations en tout point analogues sur le canal cholédoque et le sphincter d'Oddi.

On le voit, l'importance de la dose présente ici un intérêt fondamental.

Sur la vésicule biliaire étudiée séparée du corps, Ch. C. LIEB et J. C. McWHORTER montrent que l'Atropine amène un relâchement d'autant plus évident que le tonus est plus important. Ils notent que les résultats s'écartent de ceux que l'on obtient in vivo.

L'importance de l'état tonique de la vésicule paraît donc incontestable, et on peut conclure, des résultats enregistrés ci-dessus que la Belladone présente une action éminemment sédative sur les spasmes de la vésicule biliaire et du canal cholédoque. Cette action se manifeste de la manière la plus évidente sur le syndrome douloureux paroxystique de la *colique hépatique*, la médication étant prescrite sous la forme de suppositoires dosés de un à trois centigrammes d'extrait de Belladone. Sans doute l'action bienfaisante se fait-elle plus longtemps attendre que l'effet sédatif, rapide et complet qu'apporte l'injection de morphine, ou la médication par l'extrait-thébaïque, pouvant d'ailleurs se suffire à elle-même. Néanmoins, dans les *coliques vésiculaires subaiguës et répétées*, la théra-

peutique belladonnée doit jouir de tous ses avantages, en dépit de sa détestable influence salivaire ; elle ne crée pas de dangereuse accoutumance, et reste digne de sa vieille renommée.

CHAPITRE IX

Action de l'atropine sur le pancréas

Cette étude n'a pas été très poursuivie par les auteurs ; d'ailleurs, en l'état actuel de nos connaissances, les applications pratiques de la médication paraissent être restreintes. On peut admettre que l'Atropine diminue la sécrétion pancréatique d'origine vagale ; l'excitation du pneumogastrique, ayant subi l'atropinisation, ne provoque plus de sécrétion. Mais la sécrétion d'origine humorale n'est pas influencée (CHIARI), elle subsiste, prouvant bien par là que l'élément cellulaire pancréatique n'a pas été lésé. Il est vrai que l'on peut mettre en évidence avec SOLLMANN une cause d'erreur susceptible d'influencer le résultat par un mécanisme *indirect* ; le toxique diminuant la sécrétion acide gastrique, diminue en même temps la production de sécrétine.

Signalons cependant quelques résultats discordants. Selon MODRAKOWSKI, WERTHEIMER et BOULET, l'Atropine exciterait à fortes doses la sécrétion du suc pan-

créatique, alors que des doses moins élevées auraient une action inhibitrice.

POPIELSKI aurait constaté chez le chien, que les fortes doses amèneraient également un flux pancréatique. Remarquons que l'expérimentation chez le chien nous a habitué à constater de tels surprenants résultats. Sans doute faut-il compter chez cet animal avec une hypertonie très spéciale du parasymphatique, irréductible aux doses relativement *fortes* communément employées et non comparables au tonus vago-symphatique physiologique et pathologique de l'homme.

Dérivant des données précédentes, des résultats pratiques ont été obtenus, notamment dans le cas de *pancréatite hémorragique* où BROcq et BINET conseillent de donner de petites doses de Belladone pour tenter de tarir la sécrétion pancréatique.

MARTINET rapporte une observation de CUNéo où l'emploi de l'Atropine à fortes doses, près de 0 gr. 01 par 24 heures « réalise la cure étonnante de sialorrhée pancréatique externe consécutive à une blessure du canal de Whirsung au cours d'une cholecystectomie avec grosses adhérences duodénales ».

CHAPITRE X

Données thérapeutiques

De l'étude de ces observations, que M. le Professeur SAVY nous a fait l'honneur de vouloir bien nous confier, de l'ensemble de ces données tant expérimentales que cliniques par nous réunies, il résulte que l'importance des doses *fortes* de Belladone et d'Atropine en thérapeutique digestive apparaît fondamentale.

La Belladone et l'Atropine peuvent être prescrits chez l'adulte aux doses quotidiennes de trois centigrammes à cinq centigrammes ou de LX gouttes de teinture, le sulfate d'Atropine à la dose de un milligramme et demi en injections de 1/2 milligramme chacune ou en granules de 1/10 de milligramme chacun. Telles sont les doses basales, supérieures aux doses moyennes couramment prescrites, à partir desquelles on peut escompter des résultats positifs. La crainte des accidents d'intolérance et de contrindications possibles, la « prudente discrétion » que G. Lyon reproche aux cliniciens vis-à-vis de la Belladone et de l'Atropine ne sont pas à conserver.

Nous savons ce qu'il faut penser des manifestations salivaires. Elles doivent être négligées quand la nécessité de la médication l'impose.

L'utilisation d'une telle médication implique l'usage même de la toxicité de l'agent thérapeutique. Car c'est aux limites supérieures des doses thérapeutiques qu'on doit attendre les bénéfices réels. Les manifestations salivaires si légitimement troublantes ne doivent pas faire craindre l'approche des doses dangereuses, encore éloignées (1bE). Elles sont de désagréables symptômes ne présentant aucun danger et rétrocedant rapidement si on cesse l'apport de toxique. Les pharmacologistes nous apprennent, en effet, que l'Atropine ne s'accumule pas et s'élimine par différentes voies en moins de douze heures (DRAGENDORF) ; déjà, au bout de quelques heures, on retrouve 1/3 de la dose dans les urines de l'animal.

Il importe néanmoins d'être averti des grandes contrindications à la thérapeutique, telles que le glaucome ou une lésion valvulaire cardiaque. Mais les accidents dangereux ne manqueront pas d'être évités, si on a le soin d'apprécier les susceptibilités individuelles par l'usage de petites doses au début, que l'on augmentera ensuite progressivement, en fractionnant les prises quotidiennes. En procédant de cette manière, CERF n'a jamais observé, dans le traitement des hypersthénies gastriques, de phénomènes tensionnels particuliers, ni de tachycardie survenant après une phase de bradycardie aux petites doses, ni trouble de la révolution cardiaque rigoureusement enregistrée à l'électro-cardiogramme, comme l'a remar-

qué cependant PETRETAKIS au seuil de l'intoxication par l'Atropine.

On a constaté parfois des actions hypercriniques urinaires interprétées par BECQ et PLUMIER comme des phénomènes cardio-vasculaires. Seule la dysurie semblerait être la manifestation d'une intoxication vraie (THOMSON et WALTI).

Il paraît prudent de ne pas prolonger trop longtemps la médication, en raison des phénomènes salivaires ou d'accidents possibles et peut-être en raison d'une accoutumance progressive par hypertonie du vague (HESS et EPPINGER).

On prescrira donc des cures de 8 jours séparées par des intervalles de 3 ou 4 jours, pendant lesquels on peut essayer d'utiliser le bromhydrate de cicutine comme le préconisent RAMOND et PARTURIER.

Dans quel cas doit-on préférer la Belladone à son alcaloïde? Les pharmacologistes nous apprennent que les alcaloïdes totaux de la Belladone ne sont pas plus toxiques que l'Atropine; la dose mortelle étant pour chacun des deux agents thérapeutique de 0 gr. 12 par kilogramme de lapin. Les alcaloïdes totaux sont sensiblement plus actifs que l'Atropine sur le vague, sans être plus toxiques.

D'une manière générale, le sulfate neutre d'Atropine est reconnu comme l'élément le plus maniable à opposer aux cas aigus par la voie des injections (MOUTIER et PORCHER).

La voie buccale a paru à ARLOING, CADE et BOCCA la plus favorable à l'action de la Belladone et de l'Atropine.

Conclusions

La Belladone ou son alcaloïde pur le sulfate neutre d'Atropine considéré à juste titre par Cl. Bernard comme « le curare des muscles lisses » sont les agents inhibiteurs du vague par excellence.

Le champ d'application de ces médicaments s'étend de jour en jour en thérapeutique digestive, soit qu'il s'agisse de lever *un spasme* ou de les opposer à *une manifestation digestive de la vagotomie*. Mais l'expérimentation et la thérapeutique clinique, à en juger par l'analyse des résultats, ne sauraient conclure à une efficacité constante et absolue.

Plusieurs facteurs permettent de tenir compte de ces divergences.

Tout d'abord la notion de *dose* à utiliser. Les petites doses de toxique, en effet, manifestent une action paradoxalement excitatrice du parasympathique ; il importe de savoir donner des doses relativement élevées pour obtenir des résultats valables.

La Belladone et l'Atropine se montrent des agents excellents inhibiteurs de la *motricité gastrique et des voies biliaires*. L'*intestin*, au contraire, peut réagir de manière irrégulière.

Les actions hypocriniques, notamment sur l'estomac, sont inconstantes et variables. Seules les influences hypocriniques sur les sécrétions salivaires, sudorale et lactées ne sont pas discutables.

Les facteurs variables *tonus vagal* à l'instant de l'action, et *état fonctionnel* du viscère étudié, toutes choses non égales, sont à considérer quand il s'agit d'interpréter les réponses d'action du toxique Atropine. IDE a pu fort justement écrire à ce sujet : « l'Atropine coupe facilement une vagotomie exagérée, elle arrêtera moins vite une fonction normale, et aggravera très tôt une sympathicotomie locale ».

Qu'il s'agisse donc de spasme auquel est fréquemment liée l'hypersécrétion de manifestation digestive de la vagotonie aboutissant à des cercles vicieux qu'il est utile de rompre, la Belladone et l'Atropine s'imposent comme les meilleurs médicaments de l'arsenal thérapeutique gastro-entérologique.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	SAVY.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 31 Octobre 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

POUR LE RECTEUR :

Le Doyen délégué,
GRIGNARD.

Bibliographie

- APOSTOLOVA. — De l'emploi de l'Atropine dans le syndrome pylorique (*Thèse de Genève* 1917).
- ARLOING, CADE et BOCCA. — Etude expérimentale de l'Atropine sur la sécrétion gastrique du chien (*C. R. Soc. de Biologie*, 1922).
- AUBOURG et LEBON. — Action de diff. subst. sur la motricité intestinale aux rayons X (*Soc. Radio de Paris* 1911-1912).
- BASLEDO W. A. — *Am. S. Med. Sc.* 1920.
- BAUMSTARK et CONHEIM. — Physiologie des mouvements et l'indestin et de la digestion intestinale (*Z. P.* 1910).
- BAYLISS et STARLING. — The movements and innervation of the small intestine (*J. Of. Physio.* 1899).
- BERGMANN and LENZ. — Sur les mouvements du gros intestin chez l'homme (*Deut. Med. Wockens* 3 août 1911).
- BERNARD. — Leçons de physiologie expérimentale (*Art. Toxicité de l'Atropine*).
- BLAMONTIER. — Mouvements péristaltiques normaux et pathologiques du colon (*Th. de Paris* 1924).

CARNOT et GLÉNARD. — Action de quelques médicaments sur la motricité intestinale (*C. R. Soc. de Biologie* 1912).

CERF LAZARD. — Contribution à l'étude des effets physiologiques et thérapeutiques d'injections sous-cutanées de sulfate d'Atropine au cours de l'hypersthénie gastrique (*Thèse de Paris* 1919).

CHIRAY et PAVEL. — *Traité de physiologie* publié sous la direction du Professeur Roger.

COURCOUX et GODEL. — Les colites acides chez les tuberculeux pulmonaires (*P. M.*, 9 av. 1927).

CROHN B. B. — (*Amer. Jour. Med. Sci.* 1918).

CUSHNY. — *Pharmacology*.

DANIELOPOLU et CARNIOL. — Action de l'Atropine sur l'estomac de l'homme (voie intra-veineuse) (*Comptes rendus Soc. de Biol.* 1922).

DOYON. — *Journal de physiologie et de pathologie* 1910.

FIESSINGER et HUCHARD. — *La thérapeutique en vingt médicaments*. Article Belladone.

VON FRIEDRICH. — Ueber die Behandlung der hyperaciditate des Magens mit neutralon mit Belladonna neutralon (*Munch. Med. Woch.* 1921).

GOIFFON. — Traitement des spasmes coliques par le charbon atropiné (*Paris Méd.* 12 déc. 1925).

GUILLAUME. — *Les états de déviation du tonus du système nerveux de la vie végétative*.

GUNS. — Effets de l'Atropine sur l'œsophage (*Arch. Mal. de l'Ap. Dig.* 1928).

HALK and SIEBERT. — Effect of atropine and belladonna (bellafolin) on gastric functions (*Arch. f. Verdauungskr.*, june 1927).

HARDY. — *Atropine en toxicologie.*

HAZARD. — Contribution à l'étude chimique et physiologique de la base tropine (*Thèse de Paris* 1925).

HEIM DE BALSAC. — Le sulfate neutre d'Atropine en pathologie cardio-vasculaire (*Thèse de Paris*, 1919).

HENDERSON U. F. — On the action of Atropine on intestine and urinary bladder (*Arch. int. de Pharmacodynamie*, 1922-1923).

HERNANDO. — Actions de quelques médicaments sur la sécrétion gastrique (*P. M.* 19 sept. 1923).

HUGOUNENQ et FLORENCE. — *Traité de pharmacodynamie.*

IZOD et BENNETT. — Atropine and gastric function (*Guy's Hospital*, 1921). Belladone et hyperchlorhydrie. Même référence.

LAPICQUE. — Atropine sur muscle lisse et strié (*C. R. Soc. de Biologie*, 16 juillet 1926).

LOCKWOOD et CHAMBERLIN. — The effects of Atropine on gastric function as measured by fractional analysis (*Arch. int. Med. Chicago*, 1922).

LOEPER. — Entero-névrites (*J. Méd. Franç.* juin, 1919, *Bull. Soc. Méd. des Hôp.* mars 1919).

LOEPER et MARCHAL. — Action leucopédétique et influence de l'Atropine sur l'estomac (*Soc. de Biol.* 1^{er} mars 1924).

— Pneumogastrique et ulcère de l'estomac (*P. M.*, 6 janv. 1926).

- LION. — Pathogénie et traitement des névroses intestinales (*Œuv. Méd. Chirur.* N° 37).
- Belladone et Atropine (*La Clinique*, 1911).
- MAILLET. — Atropine et spasmes coliques (*Th. de Paris*, 1926).
- MARFAN. — *Affections des voies digestives de la première enfance.*
- MARTIN L. — Biliary, pancreatic and duodenal studies; effect of atropinisation upon external pancreatic enzymes in man (*South. Med. J.* Aug. 1927).
- MATHIEU A. et Ch. ROUX. — *Pathologie gastro-intestinale* (Paris 1903).
- MATHIEU A. et A. C. GIRAULT. — L'Atropine et l'ulcus de l'estomac (*Bull. gén. de Thér.* mai 1913).
- MEURIOT. — Action physiologique de la Belladone (*Thèse de Paris*, 1868).
- MITROVITCH. — Action de l'Atropine sur les fonctions de l'estomac de l'homme (*C. R. Soc. de Biol.* 23 janv. 1926).
- MOUTIER F. — Association de l'Atropine et de l'esérine dans le traitement des dyspepsies gastro-intestinales (*Arch. Mal. de l'Ap. digestif* 13 oct. 1924).
- Sympathicotomie et vagotonie. Diag. et traitement dans les affections digestives (*Bull. méd.* 1922, N° 9).
- NUEL. — *Atropine in Dict. de Richet.*
- PETZETAKIS. — *La phase stimulatrice de l'Atropine.*
- POUCHET. — Pharmacologie (*P. M.* 1916).
- PROU. — Entérocrites. Estomac et système nerveux. (*Maladie de l'intestin et leur traitement en clientèle*).

RUEGEL. — Ueber Medicamentöse Beeinflussung der Magensaft secretion (*Zeitschr. f. Klin. sept.* 1910).

SCHIFF. — Beitrage zur Physiologie und Pathologie der pepsin-sekretion und zur medicamentösen Beeinflussbarkeit der Magensaft sekretion durch atropin und pilocarpin (*Arch. f. Verdauungsk.* Bd. VI).

SOLLMANN. — *Manuel of Pharmacologie* 1930.

SOUPAULT. — *Traité des maladies de l'appareil digestif.*

TROUSSEAU. — *Clinique Médicale* 1873 T. III.

WERTHEIMER et BOULET. — Action de l'Atropine sur les mouvements de l'estomac et de l'intestin (*Arch. int. de Physiologie* 1913).

ZUNZ. — *Eléments de pharmacodynamie*, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — Historique.....	11
CHAPITRE II. — Données chimiques.....	13
CHAPITRE III. — Données pharmacodynamiques.	17
CHAPITRE IV. — Action de la Belladonne et de l'Atropine sur la sécrétion salivaire.....	25
CHAPITRE V. — Action de l'Atropine sur l'es- tomac	29
CHAPITRE VI. — Action de l'Atropine sur l'in- testin	43
CHAPITRE VII. — Action de l'Atropine sur l'œsophage	49
CHAPITRE VIII. — Action de la Belladonne et l'Atropine sur l'appareil hépato-biliaire.....	51
CHAPITRE IX. — Action de l'Atropine sur le pancréas	55
CHAPITRE X. — Données thérapeutiques.....	57
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63

